1895

Ueber das Neurodin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung

der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie.

welche

mit Genehmigung der hohen medizinischen Facultät

der

vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

Sonnabend, den 5. Januar 1895

Vormittags 12 Uhr

zugleich mit den Thesen

öffentlich verteidigen wird

Paul Hering, Arzt,

aus **Weissensee** in Thüringen.

Referent: Herr Prof. Dr. Freiherr von Mering.

Opponenten: Herr Paul Knabe, Arzt.

Herr Dr. med. W. Hochheim, Arzt.

Halle a. S.

Druck von Wischan & Wettengel.

1895.

Imprimatur

Prof. Dr. Ackermann,
h. t. Decanus.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153703_0264

Wohl keine Gruppe von Arzneisubstanzen hat in den letzten Jahren so sehr das Interesse der Aerzte erregt, wie die der neueren Antipyretika und Antineuralgika. Ist doch seit dem Bekanntwerden der fieberwidrigen Eigenschaft der Salicylsäure bei einer grossen Zahl aromatischer Verbindungen eine antipyretische und oft gleichzeitig eine antineuralgische Wirkung entdeckt worden. Abgesehen von der Salicylsäure gehören hierher die aromatischen Säuren Benzoësäure, Anissäure und Kresotinsäure, die aromatischen Alkohole Thymol und Phenol, die drei Dioxybenzole Resorcin, Brenzkatechin und Hydrochinon und die stickstoffhaltigen Ringe Chinolin mit seinen Derivaten Kairin und Thallin, sämtlich Körper, welche mehr oder minder die Temperatur Fiebernder herabsetzen und zum Teil hervorragend antalgisch wirken. Aber erst in dem Antipyrin, einem Derivate des Pyrazols welches im Jahre 1881 zuerst von Ludwig Knorr dargestellt wurde, erstand der Praxis ein brauchbares Antipyretikum und gleichzeitig gutes Antinervinum. Im Jahre 1886 wurde das Acetanilid, ein Derivat des Anilins unter dem Namen Antifebrin der Reihe der besseren Fieber- und Nervenmittel einverleibt. Das Anilin selbst sowie das Methylacetanilid oder das sog. Exalgin setzen ebenfalls die Temperatur herab und wirken stark antineuralgisch, haben sich aber wegen zu grosser Giftigkeit zur therapeutischen Verwendung als ungeeignet erwiesen.

Im Jahre 1887 gesellte sich zum Antipyrin und Antifebrin als drittes hervorragendes und klinisch sehr brauchbares Mittel das von Hinsberg zuerst dargestellte Phenacetin, das Acetylderivat des äthylierten Amidophenols. Während die Wirkungsweise des Antifebrins dem Zufall ihre Auffindung verdankt, ist das Phenacetin eins der zuerst planmässig dargestellten Antineuralgika.

Neuerdings ist man mehr als früher bestrebt, die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung bei der Darstellung derartiger Mittel zu beachten. v. Mering war es, der darauf aufmerksam machte, dass die der aromatischen Gruppe angehörigen Antipyretika und Antinervina sämtlich eine gemeinsame Substanz enthalten, der sie im Grunde ihre eigentümliche Wirkung verdanken, das p-Amidophenol

$$C_6H_4 \begin{matrix} OH \\ NH_2 \end{matrix}$$

Die physiologisch-pharmakologischen Eigenschaften dieses Körpers waren bis in die letzte Zeit so gut wie unbekannt. Erst v. Mering fand durch eine Reihe von Versuchen seine Vermutung bestätigt, dass p-Amidophenol die Temperatur bei Fiebernden herabsetzt, und zwar schon in Dosen von 0,5 g in sehr energischer Weise. Allein es wirkt infolge seiner leichten Veränderlichkeit und stark reduzierenden Eigenschaft ziemlich giftig: es entfiebert zu schroff und verursacht Methämoglobinämie.

Nach diesen gegen die praktische Verwendbarkeit des p-Amidophenols sprechenden Ergebnissen wurde die giftige Wirkung desselben zu mildern versucht. Schon durch Einführung eines Säureradikals (Acetyl-, Propionyl- etc.) in die Amidogruppe, z. B. von Acetyl:

$$C_6H_4 \begin{matrix} OH \\ NH.CO\,CH_3 \end{matrix}$$ (Acetylamidophenol)

noch mehr durch gleichzeitigen Eintritt eines Säure-

radikals in die Amido- und in die Hydroxylgruppe, z. B. von Diacetyl:

$$C_6H_4 \begin{cases} O\,C\,O\,CH_3 \\ NH\,CO\,CH_3 \end{cases}$$ (Diacetylamidophenol)

wird die Giftigkeit des Amidophenols verringert. Die bei der letztgenannten Substitution entstehenden Körper geben bereits ganz brauchbare Antipyretika und Antineuralgika ab, mit dem Phenacetin jedoch können sie nicht ganz wetteifern. Die geringe Giftigkeit und der Vorrang des Phenacetins

$$C_6H_4 \begin{cases} OC_2H_5 \\ NH\,CO\,CH_3 \end{cases}$$

vor den genannten Substanzen kann nur dadurch erklärt werden, dass gleichzeitig in die Amidogruppe ein Säurerest und in die Hydroxylgruppe ein Alkoholradikal eingeführt wurde. Der Eintritt von Aethyl in die Hydroxylgruppe genügte nicht allein. Denn die Prüfung des Phenetidins, des in der Hydroxylgruppe äthylierten p-Amidophenols

$$C_6H_4 \begin{cases} OC_2H_5 \\ NH_2 \end{cases}$$

zeigt, dass die temperaturerniedrigende Wirkung desselben zu schroff erfolgt und oft von Frostschauer und Cyanose begleitet ist.

Die Hoffnung, dass bestimmte Substitutionseinführungen auch anderen zur Gruppe der aromatischen Fiebermittel gehörigen Körpern zugute kommen würden, regte zu weiteren Untersuchungen an.

Den Ausgangspunkt bildete für dieselben das p-Oxyphenylurethan, ein Derivat des p-Amidophenols

$$C_6H_4 \begin{cases} OH \\ NH\,CO\,C_2H_5\,O \end{cases}$$

und seine Abkömmlinge. Diese Körper waren im Gegensatz zu dem Phenylurethan, einem Derivat des Amidobenzols, das schon seit 1890 als ein etwas unsicher wirkendes Antalgetikum und Antipyretikum bekannt war,

pharmakologisch noch nicht geprüft worden. Von ihnen konnte man a priori hoffen, dass sie vermöge ihrer Zusammensetzung analog dem Phenacetin, welches das Acetanilid an Brauchbarkeit in den Schatten stellt, das Phenylurethan übertreffen würden. Die Vorzüge vor dem Phenylurethan treten jedoch beim p-Oxyphenylurethan selbst noch zu wenig hervor. Deshalb wurde aus der Überlegung heraus, dass Phenacetin vermöge des Acetyls in der Amidogruppe weit weniger giftig wirkt als Phenetidin und aus demselben Grunde Antifebrin weit weniger giftig als Anilin, auch das p-Oxyphenylurethan durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid acetyliert. Man erhielt so das Acetyl-p-oxy-phenylurethan oder den Acetyl-p-oxyphenylcarbaminsäureaethylester

$$C_6H_4 \begin{matrix} O\,CO\,CH_3 \\ NH\,COC_2H_5\,O \end{matrix}$$

einen Körper, welcher später wegen seiner hervorragend antineuralgischen Wirkung kurz „Neurodin“ genannt worden ist.

Neurodin bildet farblose und geruchlose Kristalle; es löst sich nur wenig in kaltem (1 T. auf 1400 T. Wasser von 15° C.), leichter in siedendem Wasser (1 T. auf 140 T. Wasser) und schmilzt bei 87° C. Es ist geschmacklos und hinterlässt auf der Zunge ein Gefühl der Anästhesie. Seine Darstellung geschieht in der Fabrik von Merck in Darmstadt.

Ich habe mit dem Neurodin einige physiologische Versuche angestellt. Zunächst war es von Interesse zu wissen, ob die Stickstoffausscheidung im Harn beim Menschen durch mittlere Neurodindosen beeinflusst wird. Über den Einfluss anderer Antipyretica auf die Stickstoffausscheidung liegt eine Reihe von Beobachtungen vor. Was Chinin anbetrifft, so haben die Untersuchungen von Prior, Kumagawa und Venediger übereinstimmend erwiesen, dass es die Stickstoffausscheidung im Harn deutlich

herabsetzt. Diese Eigenschaft kommt keinem anderen Antipyretikum unbestritten zu. Über das Antipyrin z. B. sind die Ansichten geteilt. Riess und Umbach behaupten eine Verminderung der Stickstoffausscheidung durch Antipyrin, andere, z. B. Kumagawa, leugnen jeden derartigen Einfluss des Mittels. Über das Antifebrin dagegen herrscht Übereinstimmung: dass es nämlich die Stickstoffausscheidung im Harn beträchtlich vermehrt.

Nachdem 2 Hunde von mittlerem Gewicht unbeschadet ihres Wohlbefindens wiederholte Tagesgaben von 6,0 gr Neurodin erhalten hatten, habe ich selbst oft täglich 5,0 gr genommen, ohne dass ich irgend welchen Einfluss auf mein Befinden bemerkt habe.

Um den Einfluss gewisser Agentien auf die Stickstoffausscheidung im Harn feststellen zu können, muss eine Vorbedingung erfüllt werden: die Versuchsperson muss sich in das Stickstoffgleichgewicht bringen. Dies erreicht man leicht durch Aufnahme von an Quantität und Qualität gleichen Nahrungsmitteln, welche in möglichst einfacher Form zu wählen sind, damit recht genaue Resultate erhalten werden. Nachdem ich eine für mich ausreichende Nahrung gefunden hatte, nahm ich täglich zu mir:

360 gr Weissbrot,
250 gr Rindfleisch,
120 gr Cervelatwurst,
120 gr Butter,
35 gr Käse,
8 gr Zucker,
120 gr Äpfel,
400 gr Milch,
600 cbcm Bier,
900 „ Wasser.

Die vorstehenden Nahrungs- und Genussmittel enthalten nach den Tabellen von Voit & König zusammen:

128,255 gr Eiweiss = 20,5208 gr N.
177,21 gr Fett
277,74 gr Kohlehydrate
24,00 gr Alkohol.

Die Gewichtsmengen dieser Nahrungsstoffe verteilen sich auf die einzelnen Nahrungsmittel wie folgt:

Nahrungsmittel	tägl. Quantum	Eiweissgehalt pr. 100 gr	Eiweissgehalt im Ganzen
Weissbrot	360	6,82	24,63
Rindfleisch	250	21,0	52,50
Cervelatwurst	120	17,6	21,12
Butter	120	0,74	0,89
Käse	35	32,7	11,445
Äpfel	120	0,39	0,47
Zucker	8	—	—
Milch	400	3,55	14,20
Bier	600	0,5	3,00
Wasser	900	—	—
Eiweissgehalt der Gesamt-Nahrung			128,255

Nahrungsmittel	tägl. Quantum	Fett pro 100 g	Fett im Ganzen
Weissbrot	360	—	—
Rindfleisch	250	1,5	3,75
Wurst	120	39,8	47,76
Butter	120	90,0	108,00
Käse	35	8,4	2,94
Äpfel	120	—	—
Zucker	8		—
Milch	400	3,69	14,76
Bier	600	—	—
Wasser	900	—	—
Fettgehalt der Nahrungsmittel =			177,21 gr

Nahrungsmittel	tägl. Quantum	Kohlehydrate pro 100 gr	Kohlehydrate im Ganzen
Weissbrot	360	55,5	199,80
Rindfleisch	250	—	—
Wurst	120	—	—
Butter	120	—	—
Käse	35	6,8	2,38
Äpfel	120	13,03	15,64
Zucker	8	100,0	8,00
Milch	400	4,88	19,52
Bier	600	5,4	32,40
Wasser	900	—	—
Gehalt der Nahrungsmittel an Kohlehydraten			277.73

Da 100 gr Eiweiss 16 gr N entsprechen, so ist der N-Gehalt des täglichen Nahrungsquantums = 20,5208 gr N. Sämtliche Nahrungsmittel wurden von mir vor dem Genusse abgewogen und gemessen. Die Versuchstage erstreckten sich von morgens früh $7^1/_2$ Uhr bis nächsten Morgen $7^1/_2$ Uhr. Der während dieser Zeit gelassene Urin wurde gesammelt und seine Tagesmenge bestimmt. Der letzte Harn wurde $7^1/_2$ Uhr früh gelassen und darauf die erste Mahlzeit eingenommen. Die Bestimmung des Gesamtstickstoff geschah immer in doppelter Ausführung für jede Tagesmenge nach der Methode von Kjeldahl.

5 cbcm Harn wurden mit 5 cbcm concentrierter Schwefelsäure und 0,4 g Quecksilber versetzt, in einem Kjeldahl'schen Kölbchen so lange auf dem Sandbade erhitzt, bis der Rückstand ganz farblos geworden war. Nach dem Erkalten wurde derselbe in einen grösseren Destillationskolben gespült und mit destilliertem Wasser einige Mal nachgespült. Dann wurden ca. 60 cbcm 25% Natronlauge allmählich in der Weise zugesetzt, dass zuerst 40 cbcm zugefüllt wurden. Hierauf wurde eine

Messerspitze Talk, um ruhigeres Sieden zu erzielen, zugefügt, dann ca. 40 cbcm einer 4% Schwefelkaliumlösung, zuletzt der Rest der Natronlauge. Diese Flüssigkeitsmenge wurde so lange der Destillation unterworfen, bis $^2/_3$ überdestilliert war. In der Vorlage befanden sich 40 cbcm $^1/_5$ Normalschwefelsäure. Die Menge des überdestillierten Ammoniaks wurde schliesslich durch Titration der Schwefelsäure in der Vorlage mit $^1/_5$ Normalnatronlauge unter Verwendung einer alkohol. Rosolsäurelösung bestimmt.

Die nach dieser Methode gefundenen Werte habe ich in der folgenden Tabelle eingezeichnet:

Tag	Urinmenge	N - Menge	Bemerkungen
1.	1290	18,78240	
2.	1385	19,29305	
3.	1300	19,85620	
4.	1440	19,35360	3×1,0 gr Neurodin
5.	1410	19,66104	
6.	1550	19,26960	

Die Werte datieren von dem Tage an, an dem ich mich sicher im Stickstoffgleichgewichte wusste. Am 4. Versuchstage nahm ich 3 mal 1,0 g Neurodin. Die Stickstoff-Menge ist, wie man sieht, von dieser 3,0 gr-Dosis Neurodin vollkommen unbeeinflusst. Die Herren Dr.Dr. Köstlin und Schaumann, welche sich ebenfalls ins Stickstoffgleichgewicht gesetzt hatten,um anderweit Stickstoff-Bestimmungen nach Kjeldahl auszuführen, hatten die Güte, diese Resultate durch eigene Versuche zu ergänzen. Ich stelle die von beiden erhaltenen Stickstoffmengen nebeneinander hierher:

	Dr. Köstlin		Dr. Schaumann	
Tag	N = Mengen		N = Mengen	
1.	15,01		14,42	
2.	15,43		14,32	3 × 2,0 g Neurodin
3.	14,92	3 × 1,0 g Neurodin	14,26	
4.	14,88		14,04	
5.	15,11		13,94	3 × 2,0 g Neurodin
6.			13,89	
7.			14,05	

Auch diese Zahlen beweisen, dass von einem Einfluss Neurodins auf die Stickstoffausscheidung im Harn beim Menschen nicht die Rede sein kann.

Nach diesem Ergebnisse trat ich der Frage näher, ob die Ätherschwefelsäuren im Harn, deren Vermehrung bekanntlich nach Aufnahme von Phenol und vieler seiner Abkömmlinge z. B. Phenacetin beobachtet ist, auch nach Zufuhr von Neurodin vermehrt werden. Die Versuche, welche diese Fragen beantworten sollten, stellte ich wieder an mir selbst an.

Die Menge der im Harn auftretenden Aetherschwefelsäuren ist beträchtlichen Schwankungen unterworfen. Sie ist abgesehen von dem eben erwähnten Phenoleinflusse vor allen Dingen abhängig von der Art der Nahrung und der vorhandenen Darmfäulnis des betreffenden Menschen. Deshalb war es notwendig, um einigermassen konstante Werte zu erhalten, nicht allein während der Versuchszeit selbst, sondern auch schon einige Tage lang vorher, in der Abwechselung und Reichhaltigkeit der Mahlzeiten nicht zu weit zu gehen, sondern die genannte Zeit hindurch täglich ungefähr die gleich zusammengesetzten Speisen und Getränke in den gleichen Mengen zu geniessen.

Ich nahm pro Tag zu mir:

Früh: 2 Tassen Kakao und ein Weissbrot mit Butter,
zum Frühstück: ein Schwarzbrotschnitt mit Wurst und Butter, 1 Glas Bier (0,4 l.),
mittags: Suppe, grünes Gemüse, Fleisch,
nachmittags: 2 Tassen Kaffee, 2 Schwarzbrotschnitte mit Butter,
abends: Kalten Aufschnitt, 2 Schwarzbrotschnitte und 1 Glas Bier (0,4 l).

Der Versuchstag begann früh $7^1/_2$ Uhr und dauerte bis zum andern Morgen $7^1/_2$ Uhr. Um diese Zeit wurde der letzte Urin gelassen. Die tägliche Urinmenge wurde in einem graduierten Cylinderglase gesammelt. Der Harn der ersten 3 Tage wurde nicht untersucht, erst mit dem des 4. Tages wurde die erste Schwefelsäurebestimmung vorgenommen, da man annehmen konnte, dass nun eine gewisse Konstanz in der Ätherschwefelsäuremenge eingetreten war. Neurodin wurde erst nach Ablauf des 6. Versuchstages 5 Tage lang genommen und zwar täglich 3 mal 1,0 gr. Mit dem Harn des ersten Tages, an dem Neurodin eingenommen wurde, ist keine Schwefelsäurebestimmung vorgenommen worden. — Die Schwefelsäure tritt im Harn bekanntlich in zweifacher Form auf: 1) als Sulphatschwefelsäure, wie sie in den schwefelsauren Salzen enthalten ist; 2) als Ätherschwefelsäure, in Verbindung mit aromatischen Alkoholen (Phenol etc.) Die Bestimmung wurde von mir nach der Baumann'schen Methode ausgeführt, nach der beide Arten Schwefelsäure gesondert erhalten werden. Zuerst wurde die Menge der Sulphatschwefelsäure ermittelt. — 200 cbcm Harn wurden mit Essigsäure schwach angesäuert und in einem Becherglase auf dem Wasserbade erhitzt. Hierauf wurde heisse Chlorbaryumlösung im Überschuss zugesetzt; es fiel die Sulphatschwefelsäure als unlöslicher schwefelsaurer Baryt aus. Nachdem sich dieser äusserst feine Niederschlag am Boden abgesetzt hatte, wurde die

darüber befindliche klare Flüssigkeit in ein zweites Becherglas abgegossen, der Rest solange filtriert, bis das Filtrat ganz klar war. Das Filter wurde dann mitsamt dem Niederschlage mit heissem destilliertem Wasser ausgewaschen, im Exsikkator getrocknet und in einen tarierten Platintiegel gebracht. Die sämtlichen Filtratwässer wurden in dem zweiten Becherglase gesammelt. Der Tiegel nebst Inhalt wurde gehörig geglüht, im Exsikkator zum Erkalten gebracht und gewogen. Das Gewicht des Tiegels war bekannt; die Gewichtszunahme ergab das Gewicht des Baryumsulphats. — Es folgte dann die Bestimmung der Ätherschwefelsäuremenge. Das im 2. Glase befindliche stark erwärmte Filtrat wurde mit 10 cbcm concentrierter Salzsäure versetzt und auf dem Wasserbade noch weiter erhitzt. Die gepaarte Schwefelsäure wurde dadurch in Sulphatschwefelsäure übergeführt und durch das überschüssige Chlorbaryum wieder zur Ausfällung gebracht. Der Niederschlag setzte sich nach einiger Zeit auf dem Boden des Gefässes ab und das Verfahren folgte dann so, wie oben beschrieben ist. Die Gewichtszahlen der Sulphatschwefelsäure- und der Ätherschwefelsäuremenge ergaben sich schliesslich durch Multiplikation der Gewichtszahlen der Baryumsulphatmengen mit $\frac{98}{233}$, denn 98 Teile Schwefelsäure entsprechen 233 Teilen Baryumsulphat.

Die nach dieser Methode gefundenen Werte sind von mir in folgender Tabelle zusammengestellt worden. Die Sulphatschwefelsäure ist der Kürze halber wie gewöhnlich mit A-Schwefelsäure, die Aetherschwefelsäure mit B-Schwefelsäure bezeichnet worden:

Tag	Datum	Urin-menge	A=Schwefel-säuremenge	Mittel	B Schwefel-säuremenge	Mittel	Verhältnis beider	Mittel	Bemerkungen
1.	28./29. V.	1410					—		
2.	29./30. V.	1290			—		—		
3.	30./31. V.	1340					—		
4.	31./1. VI.	1310	3,5370 gr	3,5254	0,2339 gr	0,2733	15,1 : 1	13 : 1	
5.	1./2. VI.	1380	3,6508 „		0,3105 „		11,7 : 1		
6.	2./3. VI.	1160	3,3884 „		0,2755 „		12,3 : 1		
7.	3./4. VI.	1210			—		—		3 mal 1,0 gr Neurodin
8.	4./5. VI.	1080	3,1356gr	4,2657	0,4126 gr	0,5557	7,6 : 1	8 : 1	3 „ 1,0 „ „
9.	5./6. VI.	1190	4,5265 „		0,5524 „		8,2 : 1		3 „ 1,0 „ „
10.	6./7. VI.	1220	3,8151 „		0,4372 „		8,7 : 1		3 „ 1,0 „ „
11.	7. 8. VI.	1260	5,5858 „		0,8205 „		6,8 : 1		3 „ 1,0 „ „
12.	11./12. VI.	1330	3,9635 „		0,2958 „		13,4 : 1		Vom 8./VI. an ist kein Neurod. mehr genommen worden.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, ist vor dem Neurodingebrauch das Verhältnis der A-Schwefelsäuremenge zur B-Schwefelsäuremenge im Mittel 13:1; während des Neurodingebrauchs verschiebt es sich aber zu Gunsten der Aetherschwefelsäuren und beträgt zu dieser Zeit im Mittel 8:1; d. h. die Menge der Aetherschwefelsäuren ist durch Neurodin nicht unbeträchtlich vermehrt worden. Nach dem dreitägigen Aussetzen des Mittels ist das genannte Verhältnis 13,4:1, ein Beweis, dass Neurodn schnell wieder zur Ausscheidung gekommen ist.

Neurodin ist in den letzten Jahren in der Halle'schen medizinischen Klinik und in der dortigen Nervenklinik gegen fieberhafte Krankheiten, und gegen neuralgische und rheumatische Zustände angewandt worden. v. Mering veröffentlichte bereits in den „Therapeutischen Monatsheften" (Dez. 93) einige Erfahrungen, welche er damit bei einigen Krankheitsfällen gemacht hatte. Nach seinen Mitteilungen setzt es in Gaben von 0,5 gr die Temperatur durchschnittlich um $2{,}5^0 - 3{,}0^0$ C herab. Der antineuralgische Effekt beginnt nach Dosen von 1 gr bereits in $^1/_2$ Stunde. Auch in der Nervenklinik ist Neurodin nicht selten mit recht gutem Erfolge gegeben worden. Über einige längerdauernde Neuralgieen sind seiner Zeit von dem damaligen Assistenten Herrn Dr. Höniger ausführliche Aufzeichnungen unter besonderer Berücksichtigung der Neurodinwirkung gemacht worden; dieselben mögen hier im Auszug veröffentlicht werden.

Anna H., 26 J. alt, kommt am 2. Mai wegen anhaltender Kopfschmerzen in die Nervenklinik. Pat. hat drei Wochen vorher Gelenkrheumatismus durchgemacht. Residuen in beiden Fussgelenken. Mitralinsufficienz.

15. Mai. Bisher ist durch Faradisation und Antineuralgika eine geringe Besserung der Kopfschmerzen erzielt worden. — $2^3/_4$ h Nm. erhält Pat. wegen starker

Schmerzen zum 1. Male 1,0 gr Neurodin. $5\,^3/_4$ h Nm. haben die Schmerzen aufgehört.

17/V. $5\,^3/_4$ h Nm. wird wieder 1,0 gr Neurodin gegen die Schmerzen verabreicht; $8\,^3/_4$ h Nm. Aufhören derselben.

19/V. $6\,^1/_2$ h Nm. wegen stärkerer Schmerzen 1,0 gr Neurodin; $8\,^1/_4$ h Nm. sind die Schmerzen verschwunden.

21/V. 5 h Nm. 1,0 gr Neurodin; nach $1\,^1/_4$ Std. Nachlass der Schmerzen.

22/V. $7\,^1/_2$ h Nm. 1,0 gr Neurodin; nach 2 Std. keine Schmerzen mehr.

24/V. $4\,^1/_2$ h Nm. 1,0 gr Neurodin, $6\,^1/_2$ h Nm. Nachlass der Schmerzen.

27/V. $2\,^1/_2$ h Nm. 1,0 gr Neurodin. $4\,^1/_2$ h Nm. keine Schmerzen; 9 h Nm. wieder Schmerzen bis 28/V. früh. Am 29/V. 6 h Nm. wegen starker Schmerzen 1.0 gr Neurodin. $7\,^1/_2$ h Nachlass der Schmerzen; in der folgenden Nacht sind sie vollständig geschwunden.

31/V. 6 h Nm. 1,0 gr Neurodin. In $^1/_2$ Std. sind die Schmerzen beseitigt.

Karl J. 50 J. alt. Tabes dorsalis. Pat. klagt am 28/III. 93 zum ersten Male über lanzinierende Schmerzen in den Beinen; dieselben sind anfangs nicht besonders heftig, nehmen aber allmählich an Intensität zu.

Bis zum 26/IV. hat Pat. andere Antineuralgika erhalten, Neurodin bekam er zum 1. Male am 27/IV, in einer Tagesdosis von 3,0 gr. Die Schmerzen sind dadurch nur wenig gebessert worden Vom 28/IV. — 30/IV. wird dieselbe Dosis täglich verabreicht, mit demselben geringen Erfolge. Deshalb werden vom 1/V. — 3/V. tägl. dreimal 2,0 gr Neurodin gegeben. Gute Wirkung. Gewöhnlich schwinden die Schmerzen nach $^1/_2$ Stunde. — Am 3/V. tritt einmal leichter Schwindel auf. — Am 5/V. wird Pat. wegen eines Ohrenleidens zur Ohrenklinik entlassen.

Pat. erhielt also an 7 aufeinander folgenden Tagen

zusammen 30 gr Neurodin, von denen 18 gr allein auf die 3 letzten Tage entfallen. Wohl infolge der sehr grossen Dosen wurde am letzten Tage einmal über leichten Schwindel geklagt.

Franz Pr. 19 J. Tumor cerebri.

Wegen starker Kopfschmerzen erhält Pat. am 3/I. 92 8 $^1/_2$ h Nm. 1,0 gr Neurodin; $^1/_2$ Std. später tritt Linderung ein, die bis 4/I. früh anhält. Bis zum 20/I. war nur zweimal eine Wiederholung der 1,0 g-Dosis Neurodin nötig, weil die Kopfschmerzen im ganzen gering waren.

Im Februar klagt Pat. häufig über sehr starke, anhaltende Kopfschmerzen. Neurodin hat jetzt nur in Dosen von 2,0 g eine gute Wirkung.

Im August desselben Jahres wird noch einmal Neurodin zu wiederholten Malen gegeben, meist abends in Dosen von 1,0 g. Pat. schläft danach regelmässig gut.

Frau E. Linksseitige Trigeminusneuralgie (II u. III. Ast.).

Gewöhnlich beginnen die Anfälle morgens mit Übelkeit, Schwindel und Ohnmachtsanwandlungen; unmittelbar darauf folgen die drückendsten Kopfschmerzen, welche meist bis zum Nachmittag anhalten. Manchmal treten die Schmerzen schon nachts auf. Durch Phenacetin ist keine wesentliche Besserung erzielt worden. Deshalb wird am 12/I. 12 h nachts versuchsweise 1,0 gr Neurodin gegen die Schmerzen gegeben. Nach 2 Std. Aufhören der Schmerzen.

Am 13/I. 2 $^1/_2$ Nm. 2,0 gr Neurodin. Nach 1 $^3/_4$ Std. besteht hochgradige Besserung. Bis zum nächsten Morgen früh 10 Uhr keine Schmerzen.

Am 14/I. 5 h. Vm. 1,0 gr Neurodin. Nach 2 Std. Linderung bis nachts 1 h. Dann wieder 1,0 gr Neurodin wegen Schmerzen. 2 Std. darauf tritt Besserung ein.

19/I. Um 5 Uhr heftige Schmerzen. 1,0 gr Neurodin. Um 7 Uhr sind die Schmerzen geschwunden.

Kein Schmerz bis zum 18/I.

In der Nacht vom 21/22. I. sehr heftige Schmerzen. Deshalb 2 h Vm. 1,0 g Neurodin. 4 h Besserung, aber kein Aufhören der Schmerzen.

22/I. 12 h mittags 1,0 g Neurodin. Von 2 h Nm. ab bis 23/I Nm. keine Schmerzen. In der nächsten Zeit bis zum 10/II. nimmt Patient. fast täglich 1- 2 g Neurodin. Sind die Schmerzanfälle besonders heftig, so erhält sie eine Dosis von 2,0 g, welche ihr fast immer in einer Stunde die Schmerzen völlig beseitigt.

Vom 11/II. bis zum 17/III. wird, um mit den Antineuralgicis zu wechseln, Antipyrin und Antifebrin verabreicht.

Vom 18/III. — 25/III. erhält Pat. wieder Neurodin, 5mal 1,0 g. Im Laufe einer Stunde lassen die Schmerzen jedesmal nach.

In diesem Falle wurde eine Gesamtdosis von 30 g verabreicht. Bei der Mehrzahl der Anfälle genügte eine Dosis von 1,0 gr. Die gute Wirkung war meist von längerer Dauer. Üble Nebenerscheinungen kamen nicht zur Beobachtung.

Frau Fr. 31 J., Rechtsseitige Migräne; als Ursache wurde später eitriger Siebbeincatarrh erkannt. Vorher symptomatische Behandlung mit Antineuralgicis.

Am 12./I. erhält Patientin gegen ihre starken Kopfschmerzen zum ersten Male 1,0 g Neurodin. Eine wesentliche Besserung ist nach der Dosis nicht zu erkennen. Deshalb erhält sie am 14./I. 4 $^3/_4$ h Nm. 2,0 g des Mittels Schon nach einer $^1/_2$ Std. sind die Schmerzen geschwunden. Die Besserung hält an bis zum 15./I. früh 8 Uhr. An diesem Tage werden 2 h Nm. wiederum 2,0 gr Neurodin gegen die starken Schmerzen gegeben. Nach $^1/_4$ Std. ist deutliche Besserung zu konstatieren. Diese hält bis zum Abend an.

Am 18./I. erhält Patientin 5 h Nm. 1,0 gr Neurodin. Schon eine Viertelstunde später schmerzfrei bis 19./I. 8 h Vm.

Am 19./I. werden um 8 h Nm. 2,0 gr Neurodin gegeben, $^1/_4$ Stunde darauf hat Pat. keine Schmerzen mehr und schläft die ganze Nacht hindurch ohne Unterbrechung. Bis zum 2./II., an welchem Tage sie sich in chirurgische Behandlung begiebt, erhält Pat. fast täglich Neurodin; meist sind es nur 2,0 gr-Dosen, welche ihr prompt und sicher helfen, nach den Angaben oft schon in $^1/_4$ Stunde.

In diesem Falle wurde eine Gesamtdosis von 25—30 gr Neurodin gegeben, welche sich auf einen Zeitraum von 3 Wochen verteilt. Unangenehme Nebenwirkungen kamen niemals vor.

An diese aus der Nervenklinik stammenden Krankheitsfälle reihe ich noch einige von mir selbst gemachte Beobachtungen an.

Frau A. W., 52 Jahr alt, leidet seit 3 Monaten an rheumatischen Schmerzen der rechten Brust- und Rückenseite. Die Schmerzen treten besonders gegen Abend anfallsweise auf und stören häufig die Nachtruhe. Gewöhnlich beseitigt 1,0 gr Neurodin, abends genommen, die Schmerzen nach Verlauf von $^3/_4$ Stunden. Phenacetin, welches früher in Dosen von 0,6 gr. angewandt wurde, hatte geringen Erfolg.

Die Gesamtmenge des Neurodins war 24 gr; sie wurde in einem Zeitraum von 5 Wochen ohne Schaden gegeben.

Herr P. H., 25 Jahre alt, Cervico-brachial-Neuralgie. Die Schmerzen sind am stärksten früh nach dem Erwachen, überhaupt nach Zeiten der Ruhe. Pat. nimmt mehrmals 1,0 gr Neurodin. Schon nach einer halben Stunde tritt auffallende Besserung ein. Dieselbe hält immer 5—6 Stunden an.

Karl T., 42 J. Linksseitige Migräne. Dieselbe tritt aller 8 Tage anfallsweise auf. Sehr starke Schmerzen. Gaben von 1,0 gr Neurodin bringen regelmässig nach $^5/_4$ Stunden Linderung; eine 2,0 = Dosis

ruft fast nach ½ Stunde beinahe vollkommene Schmerzlosigkeit hervor. Pat. hat innerhalb dreier Tage 10,0 gr Neurodin erhalten, ohne dass er unangenehme Wirkungen gespürt hätte.

Frl. B. Rechtsseitige Migräne. Pat. klagt eines Morgens zwischen 7 und 8 Uhr über heftige Kopfschmerzen, welche zunächst die Stirngegend einnehmen und dann nach der rechten Schläfe ziehen. Um 9 Uhr nimmt sie 1,5 gr Neurodin, um 11 Uhr noch einmal 1,5 gr Neurodin. Nach 2 Stunden tritt erhebliche Besserung ein; im Laufe des Nachmittags sind die Schmerzen ganz geschwunden.

Frl. H. — Pat. hat früh 9 Uhr über plötzlich eingetretenes starkes Kopfweh zu klagen. 1,0 gr Neurodin bringt ihr schon nach einer halben Stunde erhebliche Besserung; nach einer Stunde bestehen keine Schmerzen mehr.

Frau Z. Rechtsseitige Migräne. Am besten wird in diesem Falle die Wirkung des Neurodins illustriert, wenn ich den Brief der Pat. hier wiedergebe, in dem sie ihre Krankheitsgeschichte in folgender Weise erzählt: „Bis zu meinem 22. Jahre habe ich viel an Kopfweh, aber nie an Migräne gelitten. Erst nach einem nervösen Nervenleiden stellte sich dies Übel bei mir ein. Es trat häufig, doch sehr verschieden, entweder früh morgens oder im Laufe des Vormittags auf. Gewöhnlich erwachte ich mit einem dumpfen Kopfschmerz, der allmählich an Heftigkeit zunahm, sich erst auf eine Kopfhälfte und schliesslich auf einen Punkt concentrierte: meistens auf die rechte Schläfe oder die Stelle über dem rechten Auge. Gleichzeitig hatte ich starken Frost und die Neigung zu gähnen; zuweilen kam auch Schwindel, Übelkeit und eine lebhafte Unruhe hinzu. Wie die Heftigkeit der Schmerzen war auch ihre Dauer verschieden; meistens vergingen sie erst gegen Abend, fingen aber manchmal am nächsten Morgen wieder an.

Starker Kaffee, Antipyrin und ähnliche Mittel, die mir bei gewöhnlichem Kopfweh halfen, nützten bei der Migräne nichts. Die Anfälle wiederholten sich immer häufiger, zuweilen kamen sie wöchentlich dreimal. Das dauerte etwa ein Vierteljahr, so lange, bis ich zum ersten Male Neurodin bekam. Das half mir damals sofort und hat mir bis jetzt immer geholfen. Ich nahm zuerst 1,0 gr, später 1,5 gr. Nach Verlauf von 2 Stunden trat gewöhnlich die Wirkung ein. Ich fühlte mich dann soweit besser, dass ich aufstehen, etwas geniessen und mich beschäftigen konnte. Zuweilen, wenn das Übel besonders heftig auftrat, musste ich wieder nach 2 Std., noch einmal 1 $^1/_2$ gr nehmen, ehe das Mittel half. Mitunter behielt ich bis zum Abend Kopfschmerzen, die jedoch erträglich waren, so dass ich von der Erlaubnis, zum 3. Male 1 $^1/_2$ gr zu nehmen, nie Gebrauch gemacht habe. Bis jetzt, im Zeitraum eines Jahres, habe ich etwa 50 gr Neurodin genommen, wovon der weitaus grössere Teil auf die erste Hälfte dieser Zeit fällt. Jetzt bekomme ich höchstens 2 Mal im Monat Migräne und fühle mich, nachdem ich Neurodin genommen habe, oft wohler, als an andern Tagen.

Herr H. Occipitalneuralgie. Pat. nimmt früh 10 Uhr wegen sehr heftiger Schmerzen, die sich auf der Höhe der linken Scheitelbeingegend lokalisieren, 1,0 gr Neurodin. Um 11 Uhr ist schon eine geringe Linderung zu konstatieren; mittags 12 Uhr nimmt Pat. noch 1,0 gr Neurod. 1 Stunde später fühlt er sich viel besser als um 11 Uhr. Von 4 Uhr ab ist er für den ganzen Tag schmerzfrei.

Herr Ul. Hinterkopfschmerzen. Pat. erhält der sehr starken Schmerzen wegen 11 h 20 Min. Vm. 2,0 gr Neurodin; um 1 Uhr sind die Schmerzen geschwunden.

Frau B. Trigeminusneuralgie. Die anämische Frau hat 3 Wochen hindurch täglich 3 mal 1,0 gr Neurodin gegen ihre Schmerzen genommen, immer mit

gutem Erfolge. Unangenehme Wirkungen sind nach dem Mittel niemals aufgetreten.

Frau Br. kann wegen heftiger Kopfschmerzen die Nacht nicht schlafen. Pat. nimmt deshalb abends $9^1/_2$ h 1,0 gr Neurodin. Sie schlief danach ein und erwachte erst um 6 Uhr früh. 2 Tage später entstehen nachmittags allmälich stärker werdende Kopfschmerzen. Abends $9^1/_2$ h nimmt Pat. wieder 1,0 gr Neurod. Sie hat darauf die ganze Nacht ohne Unterbrechung geschlafen.

Schliesslich will ich noch erwähnen, dass Neurodin neuerdings in der hiesigen Klinik in 5 Fällen von akutem Gelenkrheumatismus mit recht gutem Erfolge gegeben worden ist.

Aus den mitgeteilten klinischen Beobachtungen und Stoffwechselversuchen geht somit hervor, dass Neurodin ein wirksames und brauchbares Antineuralgikum ist, welches mit Antipyrin sowie Phenacetin wetteifern kann und den Eiweisszerfall nicht beeinflusst. Die unangenehmen Erscheinungen, wie sie nicht gerade selten schon nach verhältnismässig kleinen Dosen von Antifebrin und Antipyrin beobachtet werden, wie Cyanose, Dyspnoe, Erbrechen und Collaps, kamen nach Neurodin niemals vor; nur wurde einigemal über leichtes Schwindelgefühl und Schläfrigkeit geklagt, nachdem 3—4 Tage lang täglich 6,0 gr genommen waren.

Man verordnet das Neurodin in der Regel in Gaben von 1,0 gr in Pulverform; in besonders hartnäckigen Fällen kann man 1,5—2,0 gr geben.

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Freiherrn von Mering für die Unterstützung bei der Ausführung meiner Arbeit und für die Uebernahme des Referats meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Litteratur.

Wiener med. Jahrbücher. 1885.
Virchow's Archiv, Bd. 109. Bd. 113.
Archiv für experimentelle Patholog. Bd. 21.
Eulenburg, Real-Encyklopädie der gesamten Heilkunde. 3. Aufl. Bd. 2 und 3.
Therapeutische Monatshefte 1893.
Harnack, Arzneimittellehre.
Voit, Lehrbuch des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung.
B. Fischer, die neueren Arzneimittel. 1893.
Neubauer und Vogel, Analyse des Harns.
Venediger, Inauguraldissertation. Halle 1893.
Schaumann, Inauguraldissertation. Halle 1893.

Lebenslauf.

Am 2. Mai 1869 wurde ich, Paul Richard Ferdinand Hering, evangelischer Konfession, Sohn des Professors Hermann Hering, zu Weissensee i. Th. geboren. Meine erste Schulbildung erhielt ich auf der Bürgerschule in Lützen. Von Michaelis 1878 ab besuchte ich die Vorschule und das städtische Gymnasium zu Halle i. S. Hier bestand ich zu Ostern 1889 das Abiturientenexamen. Ich studierte von 1889 bis 1893 in Halle Medicin. Am 8. Mai 1891 legte ich das Tentamen physicum ab. Im Sommer 1892 war ich in der medizinischen, im Winter 1892/93 in der chirurgischen Poliklinik als Volontär beschäftigt. Mein Staatsexamen machte ich im Winter 1893/94; am 1. März 1894 erhielt ich die Approbation als Arzt. In der darauffolgenden Zeit war ich Assistenzarzt bei Herrn Dr. Voigt in Erfurt und bei Herrn Prof. Dr. Genzmer in Halle. Das Examen rigorosum bestand ich am 21. Dezember 1894.

Meine akademischen Lehrer waren:

Ackermann, Bernstein, v. Bramann, Bunge, Eberth, Eisler, Grenacher, Harnack, v Herff, v. Hippel, Kaltenbach †, Knoblauch, Kraus, Krause, Küssner †, Leser, v. Mering, Oberst, Pott, Renk, Schwartze, Schwarz, Volhard, Weber, Welcker.

Ihnen allen bin ich zu grossem Danke verpflichtet.

Thesen.

I.

Das Neurodin ist ein gutes Antineuralgikum.

II.

Bei chronisch rezidivierender Perityphlitis ist die operative Beseitigung des Wurmfortsatzes dringend angezeigt.

III.

Bei der Ausführung der städtischen Marktkontrole der Milch haben die Polizeiorgane ihr Hauptaugenmerk auf die Milchverunreinigungen zu richten.